

# Les nouveaux règlements européens relatifs aux **DISPOSITIFS MEDICAUX**

**Jean-Claude GHISLAIN**  
**Directeur**  
**Direction des Situations d'urgence, des affaires Scientifiques**  
**et de la stratégie Européenne**

*Marseille, 21 juin 2018*

### **Avertissement**

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

### **Warning**

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.

# UNE REVISION COMPLETE DE LA LEGISLATION EUROPEENNE

- ◆ Un processus lancé dès la mise en œuvre de la révision partielle des directives historiques (90/385 et 93/42) par la directive 2007/47
- ◆ Seulement ajusté et non en réponse à la crise sanitaire relative aux implants mammaires PIP
- ◆ Dans un triple objectif :
  - De bilan d'application et de renforcement des règles
  - De meilleure harmonisation de leur application au sein de l'union européenne
  - D'adaptation à l'innovation après le difficile débat de 2006 autour des thérapies avancées
- ◆ Deux règlements DM et DMDIV (et non plus des directives à transposer en droit national), plus détaillés, plus précis et plus lisibles : 123 articles et 16 annexes pour les DM (113/15 DMDIV)

# LES GRANDS ENJEUX DES NOUVEAUX REGLEMENTS

- ◆ Beaucoup plus de transparence,
- ◆ Une mise en œuvre harmonisée dans l'ensemble de l'UE,
- ◆ Des organismes notifiés renforcés et plus homogènes,
- ◆ Une meilleure évaluation avant mise sur le marché,
- ◆ Une surveillance renforcée après mise sur le marché,
- ◆ La prise en compte de l'évolution de l'état de l'art
- ◆ Une gouvernance européenne pour plus de coopération et de coordination entre les autorités nationales.

# CHAMP D'APPLICATION

- ◆ Définition intégrant explicitement la **finalité médicale**
  
- ◆ Inclusion de :
  - **Dispositifs sans finalité médicale** listés en annexe XVI) avec publication de spécifications communes
  - Dispositifs de nettoyage, désinfection et de stérilisation
  - Dispositifs médicaux fabriqués à partir ou contenant des tissus humains non viables
  
- ◆ Des exclusions comme celle des pro-biotiques

# OBLIGATIONS DES OPERATEURS ECONOMIQUES

- ◆ Fabricants:
  - rassemblement des obligations et explicitation dans un chapitre dédié, et règles de surveillance après mise sur le marché,
  - notamment, obligation de désigner une personne chargée de veiller au respect de la réglementation :
    - ❖ diplôme + 1 an d'expérience professionnelle DM
    - ❖ ou 4 ans d'expérience DM
- ◆ Obligations des mandataires, avec personne chargée du respect de la réglementation
- ◆ Obligations des autres opérateurs économiques : importateurs et tous distributeurs.

# LES ORGANISMES NOTIFIES

- ◆ Désignation
  - Critères renforcés de moyens, de compétence, d'indépendance
  - Procédure de désignation nationale sur la base d'une expertise européenne
  - Nouvelle désignation en cours,
- ◆ Surveillance par l'autorité nationale
- ◆ Nouvelle évaluation européenne tous les 4 ans
  
- ◆ Obligations de procédure : visites inopinées, contrôles de produits

# TRANSPARENCE ET TRACABILITE

- ◆ Base de données européennes en partie d'accès public (nouvel EUDAMED) renseignée par les opérateurs après leur enregistrement national préalable
- ◆ Identifiant unique du DM (U.D.I.) facilitant la traçabilité (et les approches épidémiologiques)
- ◆ Information du patient sur l'implant dont il est porteur : carte + notice patient
- ◆ Résumé de caractéristiques du DM (classe III) rendu public comprenant les données d'évaluation clinique

# SURVEILLANCE PAR LES AC

- ◆ Surveillance du marché coordonnée entre les AC comprenant des inspections
  - *Lancement d'une action conjointe européenne en 2016-2018*
- ◆ Vigilance renforcée : base de données européenne des incidents, incitation aux registres et à la participation des professionnels et des patients, évaluation coordonnée entre les AC, PSURs, ....
  - *Chaque AC évalue ses incidents et les actions correctives des fabricants*

# NOUVELLES DISPOSITIONS EN VIGILANCE (1)

- ◆ Une définition de l'incident complétée intégrant les erreurs d'utilisation à cause ergonomique, ainsi que les effets patients
- ◆ Une base de données européenne des incidents graves (sauf effets attendus)
  - Notifiés par les fabricants immédiatement si causalité établie ou probable, et au plus tard sous 15j (10j si décès)
  - Les AC informent les fabricants des incidents déclarés par professionnels ou patients
  - *(Avec une nomenclature internationale imdrf)*
- ◆ Possibilité de notification périodique des incidents déjà évalués
- ◆ Rapports de tendance pour autres incidents et effets attendus et notification des dérives

# NOUVELLES DISPOSITIONS EN VIGILANCE (2)

- ◆ Un plan et un rapport de surveillance après commercialisation par le fabricant
- ◆ Le fabricant établit un rapport périodique de sécurité (« PSUR »)
  - Annuel pour les classes IIb et III
  - Au minimum tous les deux ans pour les IIa
- ◆ L'ON évalue les PSURs des classe III et des dispositifs implantables
  - PSURs avec avis de l'ON mis à disposition des autorités dans la base de données
- ◆ Autres PSURs disponibles à la demande

# GOVERNANCE EUROPEENNE DU SECTEUR

- ◆ Création d'un groupe de coordination des autorités compétentes autour de la Commission européenne (*représentation officielle, pilotage des gpes de travail*)
- ◆ Soutien logistique et scientifique par la Commission européenne via le JRC (*option EMA non soutenue par les EM lors de la consultation publique*)
- ◆ Nouvelle base de données pour la connaissance du marché et la coordination des activités de surveillance et de vigilance, et pour les essais cliniques
- ◆ Nombreuses mesures d'application et nombreux actes délégués pour préciser et faire évoluer le texte, et notamment des spécifications pour des catégories de DM (*techniques et/ou cliniques*)

# L'évaluation clinique des DM : une longue démarche encore inachevée

- ◆ Sujet lancé sous présidence française en juillet 2000
- ◆ Une task-force européenne (CETF), des guides MEDDEV, un prototype de « guideline » clinique sur les stents coronaires
- ◆ Un développement international au GHTF
- ◆ Une nouvelle annexe X publiée en 2007 et applicable depuis 2010 pour imposer l'essai clinique des nouveaux implants
- ◆ Un bilan très peu positif avec la persistance d'un recours inapproprié à l'équivalence

# L'évaluation clinique dans le nouveau règlement

- ◆ Des définitions (évaluation B/R, évidence clinique, ...)
- ◆ Un chapitre VI dédié à l'évaluation clinique et aux investigations cliniques
- ◆ Une annexe XIII sur l'évaluation clinique avant et après mise sur le marché (et XIV sur les investigations cliniques)
- ◆ La codification de la documentation technique, de la surveillance après mise sur le marché avec PSUR
- ◆ Des procédures de certification renforcées :
  - Avec critères de compétence et surveillance renforcés pour les ON
  - Consultation d'un panel d'experts européens sur le dossier clinique pour les nouveaux implants de classe III (et examen dossier des implants IIb par les ON)
- ◆ Des spécifications communes pour l'évaluation clinique
- ◆ Transparence des évaluations (base de données, résumé caractéristiques...)

# Chapitre VI : évaluation clinique (1)

- ◆ La confirmation de conformité, et l'évaluation des effets indésirables et de l'acceptabilité du rapport B/R doivent être fondés sur des données cliniques établissant une évidence clinique suffisante.
- ◆ Le fabricant doit justifier du niveau d'évidence clinique nécessaire pour démontrer la conformité aux exigences essentielles.
- ◆ Le fabricant doit donc concevoir un plan d'évaluation, le mettre en œuvre et documenter l'évaluation clinique
- ◆ Le fabricant peut demander un avis scientifique sur le plan à un panel d'experts européens.

# Chapitre VI : évaluation clinique (2)

- ◆ L'évaluation clinique comprend :
  - Une évaluation critique de la littérature de DM démontrés comme équivalents (cf annexe XIII)
  - Une évaluation critique de tous les essais cliniques
  - En prenant en considération les options thérapeutiques alternatives disponibles
- ◆ Le fabricant peut justifier que des données cliniques ne sont pas nécessaires (sauf classe III et implants)

# Chapitre VI : évaluation clinique (3)

- ◆ Pour les implants et DM de classe III, des investigations cliniques doivent être réalisées, excepté :
  - si le dispositif est une modification d'un dispositif déjà mis sur le marché par le même fabricant (ou un autre sous contrat) et pour lequel la démonstration d'équivalence a été validée par l'ON, et si le plan « PMCF » est approprié
  - pour les DM déjà sur le marché s'ils disposent de données suffisantes post-marché
  - Pour les sutures, agrafes, vis.....

# Certification des implants de classe III (1)

- ◆ Une exigence française :
  - de renforcement de l'expertise clinique,
  - d'harmonisation de l'application des exigences pour la mise sur le marché
  - d'une capacité de production de guidelines pour l'évaluation clinique
  
- ◆ Une nouvelle procédure de consultation par les ON d'un panel d'experts européens sur l'évaluation clinique pour :
  - des DM implantables de classe III
  - des DM IIb administrant des médicaments
  
- ◆ Un contrôle de la documentation technique pour la partie clinique pour les implants IIb

# Certification des implants de classe III (2)

- ◆ La procédure de consultation n'est pas requise :
  - pour les renouvellements de certificats
  - pour les modifications d'un DM du même fabricant acceptées par l'ON comme ne devant pas affecter négativement le rapport B/R
  - pour les catégories de DM faisant l'objet de spécifications communes (guideline clinique)
- ◆ Revue annuelle par la CE des procédures et opinions émises
- ◆ Bilan à 5 ans et propositions éventuelles de modification

# Réglementation des essais cliniques

- ◆ Régime des essais cliniques à promoteur industriel :
  - Globalement aligné pour l'essentiel sur le règlement des essais des médicaments
  - Une évaluation coordonnée des essais multi-états sur base volontaire (« VHP ») avant généralisation
- ◆ Encadrement minimal des essais académiques avec avis d'un comité d'éthique et renvoi aux législations nationales complémentaires

# ADAPTATION A L'ETAT DE L'ART

- ◆ Exigences essentielles : substances dangereuses (justification, étiquetage), sécurité informatique (cybersécurité), substances administrées (référentiel préclinique « médicament »), produits de dégradation.
- ◆ De nouvelles règles de classification (logiciels, substances administrées, implants vertébraux, nanoparticules.
- ◆ Règles pour le retraitement de DM à UU pour les pays qui l'autoriseront
- ◆ Encadrement des DM et DMDIV « in-house » limité aux besoins médicaux non couverts ( cf. par ex. *impression 3D*)

# DM de DIAGNOSTIC IN VITRO

- ◆ Champ élargi ou précisé : tests génétiques,, DMDIV en service sans mise sur le marché, et tests compagnons (avis EMA)
- ◆ Classification GHTF en 4 classes A à D limitant l'auto-certification (80/20 inversé)
- ◆ Laboratoires de référence pour conformité aux spécifications communes classe D, et panel d'experts en l'absence de SC
- ◆ Vigilance : déf. Avec impact patient, PSURs pour C et D
- ◆ Obligation de documenter l'évidence clinique (littérature ou essai clinique)

# LE CALENDRIER D'APPLICATION

- ◆ La publication au JOUE est intervenue le 5 mai 2017
- ◆ Les règlements sont entrés en vigueur le 26 mai 2017
- ◆ Les nouveaux règlements seront d'application obligatoire 3 ans après pour les DM, 5 ans pour les DMDIV
- ◆ Avec quelques dérogations importantes, ainsi que des dispositions en cas de retard EUDAMED

# LE CALENDRIER DEROGATOIRE (1)

- ◆ 6 MOIS après l'entrée en vigueur ;
  - Ouverture des procédures de désignation des organismes notifiés
  - Désignation des autorités compétentes par les Etats-membres
  - Installation du « Medical Devices Coordination Group » (GCDM)
  
- ◆ 12 MOIS après l'entrée en vigueur :
  - Mécanismes de coopération entre Etats-membres
  
- ◆ 18 MOIS après la date d'application :
  - Enregistrement des dispositifs dans EUDAMED

# LE CALENDRIER DEROGATOIRE (2)

- ◆ 1-5 ANS après la date d'application :
  - Etiquetage « UDI » en commençant par les classe III et D
  
- ◆ 2(DMDIV)/4(DM) ANS après la date d'application :
  - Période maximale de validité des certificats délivrés au titre des directives actuelles
  
- ◆ 3(DMDIV)/5(DM) ANS après la date d'application :
  - Limite à la mise à disposition de produits mis sur le marché au titre des directives actuelles
  
- ◆ 7 ANS après la date d'application :
  - Évaluation coordonnée obligatoire des essais cliniques multi-états

# CONCLUSION

- ◆ Les nouveaux règlements européens ont un impact majeur sur le secteur,
  - pour les opérateurs économiques, les organismes notifiés ainsi que les autorités de régulation
- ◆ Les mesures transitoires définies pour les dispositifs déjà sur le marché ne doivent pas conduire les fabricants à temporiser
- ◆ L'évaluation clinique et la vigilance sont renforcées, et la régulation des investigations cliniques est calquée sur celle des médicaments
- ◆ Les autorités de régulation sont pleinement mobilisées pour accompagner ces changements majeurs mais aussi nécessaires pour la sécurité sanitaire et la confiance des professionnels et des patients dans le nouveau marquage CE.

**Merci pour votre attention**

***ansm.sante.fr***

***camd-europe.eu***  
***imdrf.org***